

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHI LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG CÓ KHÁNG THỂ ANTIPHOSPHOLIPID TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Tạ Thành Hưng¹, Trần Thúy Nguyên¹, Nguyễn Hữu Lộc¹
Trần Minh Quang¹, Hoàng Đình Cường¹, Nguyễn Thị Hạ¹
Hoàng Thị Huy¹, Nguyễn Thị Cẩm Tú¹, Đỗ Đăng Trí²

1. Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; 2. Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự hiện diện của kháng thể antiphospholipid (aPL) là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây huyết khối và là yếu tố tiên lượng bệnh tiến triển nặng hơn ở các trẻ Lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Cách thức tiếp cận tình trạng này vẫn chưa thống nhất giữa các trung tâm trên thế giới và hầu hết dựa trên các nghiên cứu ở người lớn, các báo cáo loạt ca nhỏ cũng như kinh nghiệm lâm sàng của bác sĩ. Tại Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa có báo cáo nào về đặc điểm của kháng thể aPL trên dân số SLE trẻ em. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả tần suất lưu hành của kháng thể aPL trên dân số SLE trẻ em và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhi này tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, thực hiện trên 55 bệnh nhi SLE và được xét nghiệm kháng thể aPL tại khoa Thận - Nội tiết Bệnh viện Nhi Đồng 1 trong khoảng thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 03/2022. **Kết quả:** Tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ kháng thể aPL dương tính là 9/55 (16%); trong đó Lupus anticoagulant dương tính 8/9 (89%), anticardiolipin dương tính 2/9 (22%) và anti- β 2-glycoprotein I dương tính 5/9 (56%). Trong nhóm bệnh nhi SLE có kháng thể aPL, tuổi khởi phát bệnh trung vị là 12 tuổi; biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là ban da (56%) và đau khớp (44%); biểu hiện cận lâm sàng thường gặp nhất là thiếu máu (100%), giảm bổ thể C3 (100%), ANA dương tính (89%); có 1 trường hợp (11%) xuất hiện biến cố huyết khối động mạch (nhồi máu não). **Kết luận:** Kháng thể aPL dương tính ở các trẻ SLE là một tình trạng không thường gặp nhưng cần được lưu ý trong thực hành lâm sàng. Tổn thương cơ quan thường gặp nhất của trẻ SLE có kháng thể aPL là da và huyết học.

Từ khóa: Kháng thể antiphospholipid, Lupus ban đỏ hệ thống, Lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti- β 2-glycoprotein I.

ABSTRACT

CLINICAL FEATURES OF CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Introduction: The presence of antiphospholipid antibodies (aPL) is likely the most important risk factor for thrombosis and predicts the development of more lupus-related damage over time among children with systemic lupus erythematosus (SLE). The approach can differ among centres around

Nhận bài: 5-10-2022; Chấp nhận: 15-10-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đăng Trí

Địa chỉ: ĐT: 0908839665; Email: dodangtri@ump.edu.vn

the world and are mostly based on adult-derived studies, anecdotal evidence based on case series in children and clinical expertise. In Vietnam, to date, there have been no reports on the characteristics of aPL antibodies in the pediatric SLE population. We conducted this study to describe the prevalence of aPL antibodies in the pediatric SLE population and the clinical and laboratory characteristics of this group of patients at Children's Hospital 1.

Methods: Descriptive cross-sectional study, was carried-out in 55 children with SLE and tested for aPL antibodies at the Department of Nephrology and Endocrinology of Children's Hospital 1 from January 2019 to March 2022.

Results: At the time of diagnosis, the prevalence of positive aPL antibodies was 9/55 (16%), of which 8/9 (89%) were lupus anticoagulant positive, 2/9 (22%) had anticardiolipin and 5/9 (56%) had anti- β 2-glycoprotein I. In the group of SLE children with aPL antibodies, the median age of onset was 12 years old; the most common clinical manifestations were skin rash (56%) and arthralgia (44%); the most common laboratory results were anemia (100%), low levels of C3 (100%), positive ANA (89%) and 1 case (11%) having an arterial thrombosis (ischemic stroke).

Conclusions: Positive aPL antibodies in children with SLE is uncommon but should be noticed in clinical practice. The most common organ involvement in pediatric SLE with aPL antibodies is skin and hematology.

Keywords: Antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus, lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti- β 2-glycoprotein I.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng antiphospholipid (APS) là một bệnh tự miễn hệ thống, gây ra tình trạng viêm và tăng đông máu phải, được đặc trưng bởi các biểu hiện huyết khối (ở động mạch, tĩnh mạch, vi mạch) và các biến cố thai kỳ liên quan đến sự hiện diện dai dẳng (≥ 12 tuần) của các kháng thể antiphospholipid (aPL). Đây là một bệnh lý hiếm gặp ở cả trẻ em và người lớn. Mặc dù hiếm gặp ở trẻ em, nhưng APS lại là một trong những nguyên nhân mắc phải quan trọng nhất gây ra tình trạng huyết khối thuyên tắc ở trẻ em. Các nghiên cứu trước đây ghi nhận tỷ lệ phát hiện aPL ở trẻ có biểu hiện huyết khối lên đến 12-25% [1].

Kháng thể aPL dương tính ở các trẻ SLE là một tình trạng quan trọng cần được lưu ý trong thực hành lâm sàng. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ SLE có aPL dương tính có thể lên đến hơn 50% [2]. Bản thân bệnh lý SLE đã là một cơ địa tăng đông có nguy cơ cao tạo huyết khối, do tình trạng viêm hệ thống mạn tính và tình trạng viêm thận lupus với biểu hiện hội chứng thận hư làm mất các yếu tố kháng đông nội sinh qua nước tiểu [1].

Sự hiện diện của aPL được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây huyết khối ở các trẻ SLE [2]. Ngoài ra, aPL dương tính ở các bệnh nhân SLE còn giúp tiên đoán SLE sẽ có thể tiến triển nặng hơn và là yếu tố dự báo của tổn thương cơ quan không hồi phục [3]. Vì những lý do này, Hiệp hội các nhà Miễn dịch học Nhi của châu Âu (SHARE) năm 2017 đã đưa ra khuyến cáo: tầm soát các kháng thể aPL nên được thực hiện ở tất cả trẻ SLE tại thời điểm chẩn đoán [4]. Áp dụng khuyến cáo này, từ đầu năm 2019, khoa Thận-Nội tiết Bệnh viện Nhi Đồng 1 đã bắt đầu triển khai tầm soát thường quy kháng thể aPL ở tất cả trẻ SLE mới chẩn đoán.

Vi tỷ lệ bệnh lưu hành thấp nên rất khó để thực hiện các nghiên cứu lâm sàng về APS trẻ em nói chung và APS trên trẻ SLE nói riêng, dẫn đến thiếu hụt các bằng chứng khoa học mạnh và do đó cũng không có nhiều hướng dẫn thực hành lâm sàng về bệnh lý này. Vì vậy, tiếp cận điều trị vẫn còn chưa thống nhất giữa các trung tâm trên thế giới và hầu hết dựa trên các nghiên cứu ở người lớn, các báo cáo loạt ca nhỏ cũng như kinh nghiệm lâm sàng của bác sĩ [4]. Vì vậy, chúng tôi

tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Tìm hiểu các đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhi SLE có kháng thể aPL tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, từ đó có một cái nhìn tổng quan hơn về bệnh lý này ở Việt Nam.*

2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhi dưới 16 tuổi nhập vào khoa Thận - Nội tiết Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 01/2019 đến tháng 03/2022 và thỏa các tiêu chuẩn sau:

1. Chẩn đoán SLE theo tiêu chuẩn SLICC 2012 [5].
2. Xét nghiệm kháng thể aPL (+): có ít nhất 1 trong 3 xét nghiệm sau (+) (mẫu máu được gửi Bệnh viện Chợ Rẫy) [4].
 - + Xét nghiệm LA (Screen ratio/Confirm ratio) $\geq 1,2$.
 - + Xét nghiệm ELISA aCL IgG và/ hoặc IgM $> 40 \text{ UI/mL}$.
 - + Xét nghiệm ELISA a β 2GPI aCL IgG và/ hoặc IgM $> 40 \text{ UI/mL}$.
3. Xét nghiệm aPL (+) dai dẳng: khi dương tính 2 lần liên tiếp cách nhau ít nhất 12 tuần.
4. Tuân thủ điều trị và tái khám theo đúng phác đồ.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Khi bệnh nhân có một trong trong các tiêu chuẩn sau:

1. Xét nghiệm aPL không được lặp lại hoặc âm tính sau ít nhất 12 tuần.
2. Thân nhân không đồng ý cho bệnh nhi tham gia nghiên cứu.
3. Không tuân thủ điều trị và bỏ tái khám.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- 3.1. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả
- 3.2. Cỡ mẫu: Lấy trọn mẫu trong thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 03/2022.

4. KẾT QUẢ

Từ tháng 01/2019 đến tháng 03/2022, tại khoa Thận-Nội tiết Bệnh viện Nhi Đồng 1, chúng tôi ghi nhận tổng cộng 65 bệnh nhân SLE được làm xét nghiệm aPL. Trong đó, có 10 bệnh nhân trong quá trình theo dõi đã bỏ tái khám nên chúng tôi loại khỏi nghiên cứu. Trong 55 bệnh nhân còn lại ghi nhận: 41/55 (75%) trường hợp có aPL (-) và 14/55 (25%) trường hợp có aPL (+) lần 1. Những ca dương tính với aPL lần 1 được xét nghiệm aPL lại sau ít nhất 12 tuần, kết quả ghi nhận được 9/14 (64%) trường hợp dương tính, 5/14 (36%) trường hợp âm tính. Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 9/55 (16%) trường hợp các bệnh nhân SLE có aPL (+) dai dẳng.

4.1. Đặc điểm kháng thể aPL

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm kháng thể aPL của 14 bệnh nhân SLE có aPL (+) lần 1 và 9 bệnh nhân SLE có aPL (+) lần 2

BN	Kết quả aPL lần 1					Kết quả aPL lần 2					Khoảng cách 2 lần XN (tháng)
	LA	aCL IgM	aCL IgG	a β 2GPI IgM	a β 2GPI IgG	LA	aCL IgM	aCL IgG	a β 2GPI IgM	a β 2GPI IgG	
1	1,93	(-)	(-)	(-)	70	1,82	7,2	43	9,18	128,83	9
2	2,77	(-)	1112	(-)	949	1,35	9,37	8,24	0,1	9,1	7
3	1,44	266,8	25	250	105,7	1,54	220,1	21	180	98,5	3
4	1,47	7,8	26,8	6,6	39,7	1,53	6	5,2	5,9	22,4	5
5	1,95	27,9	14,9	35,7	82,5	1,79	12,3	8	15,2	29,5	12
6	1,99	8	41,9	9	224,4	1,28	2,9	11,9	2,3	62,5	3

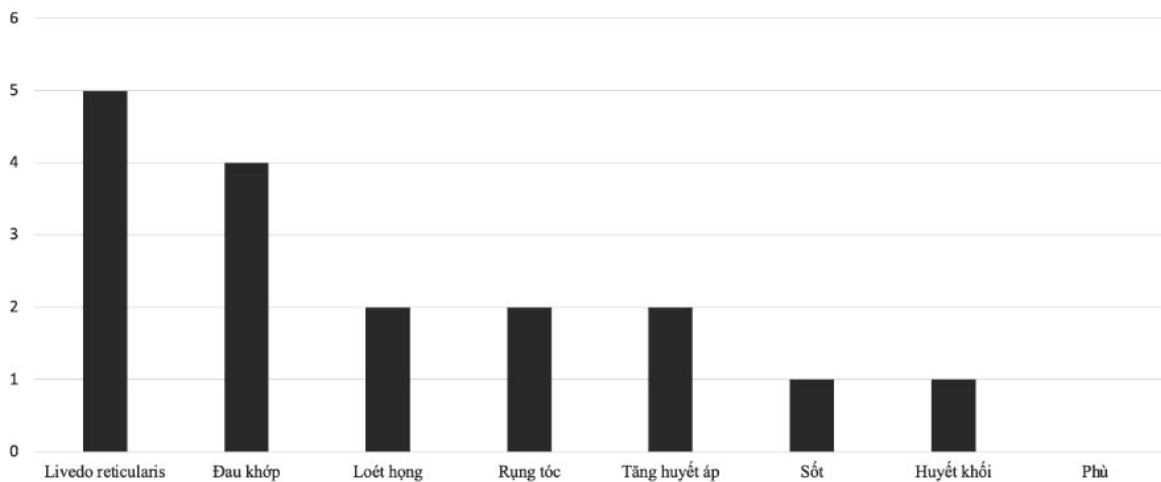
PHẦN NGHIÊN CỨU

7	2,96	5,7	254,5	11,6	1445,9	1,93	3,7	71,8	5,7	254,8	6
8	1,34	11,8	68,56	3,9	9,5	1,23	4	9,2	2,3	40,3	8
9	(-)	3,63	36,81	6,1	59,4	(-)	3,75	52,5	1,75	427	4
10	1,47	76,2	9,9	43,2	56,3	1,09	20,33	12,62	10,4	4,6	3
11	1,54	3,1	3,2	1,2	7,7	1,15	1,7	4	1,3	11,4	4
12	1,82	2,1	4,1	1,1	46,9	1,1	1,9	2,6	1,1	6,4	3
13	1,31	29,9	7,9	19,4	19,6	1,09	3,3	10,2	1,2	23	6
14	1,33	1,8	1,8	1,1	20,6	0,88	1,76	3,64	(-)	(-)	11

Nhận xét: Trong 14 bệnh nhân SLE có aPL (+) lần 1, có 13/14 (93%) trường hợp có LA (+), 6/14 (43%) trường hợp có aCL (+), 9/14 (64%) trường hợp có a β 2GPI (+). Sau đó, 14 bệnh nhân này được khảo sát lại kháng thể aPL sau ít nhất 3 tháng, kết quả ghi nhận 9/14 bệnh nhân có aPL (+) lần 2. Đặc điểm của kháng thể aPL lần 2 cụ thể là: 8/9 (89%) (+) dai dẳng với LA, 2/9 (22%) (+) dai dẳng với aCL và 5/9 (56%) (+) dai dẳng với a β 2GPI.

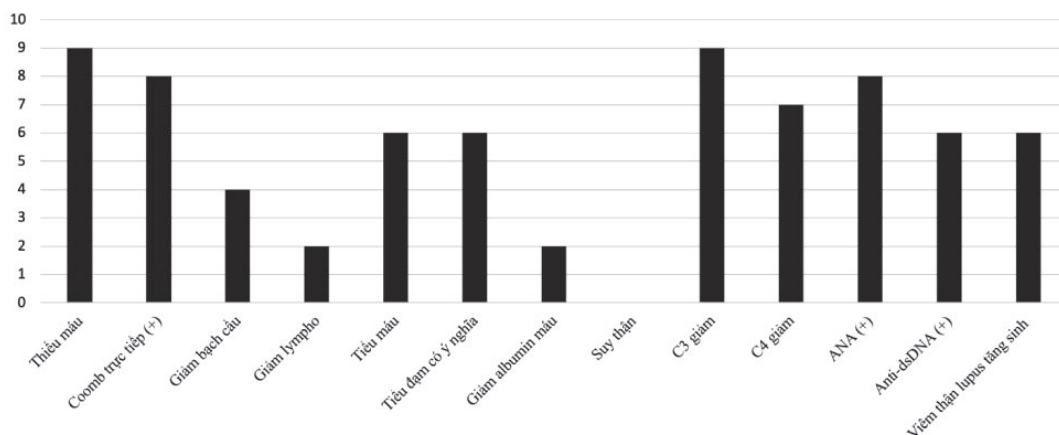
4.2. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng nhóm bệnh nhân SLE có aPL (+) dai dẳng

Tuổi trung vị của tại thời điểm chẩn đoán SLE của các bệnh nhân này là 12 tuổi (11-13 tuổi), trong đó có 7/9 (78%) nữ và 2/9 (22%) nam, nữ chiếm ưu thế so với nam (tỷ lệ nữ: nam là 3,5:1).



Biểu đồ 1. Đặc điểm lâm sàng các bệnh nhân SLE có aPL (+) dai dẳng (trục tung là số ca)

Nhận xét: Ban da (livedo reticularis) và đau khớp là 2 biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 56% và 44%. Rụng tóc, loét họng và tăng huyết áp xuất hiện với cùng tỷ lệ là 22% và chỉ ghi nhận 1 trường hợp sốt (11%). Đặc biệt, có 1 trường hợp xuất hiện huyết khối (nhồi máu cấp tính bán cầu não trái) (11%). Không ghi nhận biểu hiện phù ở các bệnh nhân này.



Biểu đồ 2. Đặc điểm cận lâm sàng các bệnh nhân SLE có aPL (+) dai dẳng (trục tung là số ca)

Nhận xét:

100% bệnh nhân có aPL (+) dai dẳng bị thiếu máu, với trung vị HbG là 9 (8-10,85) g/dL và đa phần những bệnh nhân này có xét nghiệm Coombs trực tiếp (+) chiếm 89%. Các bất thường huyết học khác cũng chiếm tỷ lệ khá cao như giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu đều chiếm 44%, giảm lympho ít gặp hơn (22%).

Các biểu hiện của tổn thương thận ghi nhận được: 67% có tiểu máu bao gồm cả tiểu máu đại thể và tiểu máu vi thể, 67% có tiểu đạm ý nghĩa (đạm niệu 24 giờ > 0,5g/1,73m² da hoặc đạm/creatinine niệu cùng thời điểm > 50 mg/mmol [6]), 22% có giảm albumin máu (< 2,5 g/dL) và không có bệnh nhân nào suy thận. Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả sinh thiết thận ra viêm thận lupus tăng sinh (nhóm III hoặc IV) là 67%, cụ thể có 2 ca nhóm III và 4 ca nhóm IV.

Giảm bổ thể: 100% có giảm C3 (< 90 mg/dL) và 78% có giảm C4 (< 10 mg/dL) với nồng độ máu trung vị lần lượt là 23,0 (16-56) mg/dL và 5,0 (2,11-7,0) mg/dL.

Tất cả các bệnh nhân đều (+) với ít nhất 1 trong 2 tự kháng thể là ANA và Anti-dsDNA cụ thể: tỷ lệ ANA (+) là 89% và Anti-dsDNA (+) là 67%.

5. BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm kháng thể aPL

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ aPL (+) lần 1 là 25% (14/55) thấp hơn nghiên cứu của Avcin và cộng sự [7] trên 137 bệnh nhân SLE có tỷ lệ aPL (+) lần 1 là 66% (91/137). Điều này có thể

được giải thích do dân số lấy mẫu của chúng tôi là các bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, là bệnh viện tuyến cuối trong hệ thống chăm sóc sức khỏe trẻ em, các bệnh nhi khi được chuyển đến đây phần lớn đã được điều trị thuốc ức chế miễn dịch trước đó (corticoid) ở các bệnh viện tuyến tỉnh. Các báo cáo trước đó đã ghi nhận kháng thể aPL có thể được loại bỏ sau điều trị với corticoid liều cao, các thuốc ức chế miễn dịch khác (ví dụ: cyclophosphamide) hoặc thay huyết tương [8]. Do đó, các điều trị trước đó của bệnh viện tuyến tỉnh có thể làm giảm nồng độ kháng thể aPL, dẫn đến làm giảm tỷ lệ (+) xét nghiệm aPL lần 1 trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong số các bệnh nhi (+) lần 1, tỷ lệ (+) ở lần 2 là 64% (9/14), tỷ lệ này cũng thấp hơn nghiên cứu của Avcin và cộng sự là 71% (65/91) [7]. Điều này có thể được giải thích là do: 1) Những bệnh nhi này được tiếp tục điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh hơn; 2) Thời gian lặp lại xét nghiệm lần 2 của chúng tôi kéo dài hơn 3 tháng với thời gian trung bình là 5,8 ± 1,5 tháng. Ở Việt Nam, bảo hiểm y tế vẫn chưa chi trả cho xét nghiệm tìm kháng thể antiphospholipid và điều kiện kinh tế của bệnh nhân không đủ để chi trả

cho xét nghiệm này, đồng thời nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện từ tháng 1/2019-3/2022 nằm trong thời gian dịch COVID-19 diễn tiến phức tạp, phải tuân thủ giãn cách xã hội nên việc tái khám đúng hẹn là rất khó; đồng thời trong khoảng thời gian này Bệnh viện Chợ Rẫy cũng

gặp khó khăn trong việc cung ứng thuốc thử để làm xét nghiệm tìm kháng thể antiphospholipid. Từ hai điều trên lý giải cho việc tỷ lệ lưu hành của aPL (+) dai dẳng trên bệnh nhi SLE trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so các nghiên cứu trên thế giới (Bảng 2).

Bảng 2. Tỷ lệ aPL (+) dai dẳng ở bệnh nhi SLE giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu	Thời gian theo dõi	Tỷ lệ lưu hành aPL/SLE
Chúng tôi	3,2 năm	16%
E. Descloux [9]	7,2 năm	55%
T. Avcin [7]	10 năm	47%
J. Ahluwalia [10]	7 năm	37%
D. E. Seaman [11]	7 năm	65%

Trong những bệnh nhi SLE có aPL (+) dai dẳng thì LA có tỷ lệ cao nhất chiếm 8/9 (89%) và kháng thể có tỷ lệ thấp nhất là aCL chiếm 2/9 (22%). Trong đó, chỉ có 3/9 trường hợp (+) với cả 3 loại xét nghiệm (33%) tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Avcin và cộng sự năm 2008 [12], hay nói cách khác có đến 67% các trường hợp aPL (+) nhưng trong đó lại (-) 1 trong 3 loại xét nghiệm. Cho nên, nếu chỉ thực hiện 1 loại xét nghiệm chúng ta có thể bỏ sót chẩn đoán. Điều này cũng phù hợp với khuyến cáo của SHARE 2017 [4]: khi tầm soát kháng thể aPL ở trẻ thì cần phải thực hiện cả 3 loại xét nghiệm là LA, aCL và a β 2GPI.

5.2. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng nhóm bệnh nhân SLE có aPL (+) dai dẳng

Trong 9 bệnh nhi SLE có aPL (+) dai dẳng được theo dõi, biểu hiện không huyết khối thường gặp nhất là thiếu máu chiếm 100% (9/9), sau đó là livedo reticularis chiếm 56% (5/9), giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu chiếm 44% (4/9), giảm C3 chiếm 100% (9/9), giảm C4 chiếm 78% (7/9), đau khớp chiếm 44% (4/9), loét họng và rụng tóc chiếm 22% (2/9) trong khi đó biến cố huyết khối chỉ xảy ra ở một bệnh nhi duy nhất 11,1% (1/9). Ghi nhận này tương tự như trong các y văn trước đây, ở trẻ SLE có aPL (+) thì các biểu hiện lâm sàng không huyết khối, chẳng hạn như giảm tiểu cầu, thiếu máu huyết tán, thường xuất hiện trước biến cố huyết khối [1]. Trong đó, tổn thương huyết học

rất phổ biến, có lẽ chúng là những biểu hiện đặc hiệu của APS vì thực tế màng tế bào của tế bào máu có một lượng lớn phospholipid được dùng làm chất nền cho quá trình đông máu và cũng chính vì vậy chúng chịu tác động của các kháng thể aPL [13].

Tỷ lệ giảm C3, C4 trên bệnh nhi SLE có aPL (+) dai dẳng lần lượt là 100% và 78%, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của L. Garabet và cộng sự [14] với tỷ lệ giảm C3, C4 ở bệnh nhân SLE có aPL (+) dai dẳng lần lượt là 5,9% và 33,3%. Điều này có thể giải thích là do phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khi được chuyển đến Bệnh viện Nhi Đồng 1 (là bệnh viện tuyến cuối trong hệ thống chăm sóc sức khỏe trẻ em ở miền Nam) thì bệnh đã diễn tiến trong một thời gian dài, đều đã có tổn thương thận đáng kể. Giảm bổ thể có liên quan đến mức độ nặng của tổn thương thận [5]. Do đó, các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giảm bổ thể cao và có nồng độ C3, C4 giảm thấp với C3 trung vị là 23 mg/dL, C4 trung vị là 5 mg/dL.

Tỷ lệ huyết khối ở các bệnh nhi SLE có aPL (+) dai dẳng trong nghiên cứu của chúng tôi là 11,1%, thấp hơn nghiên cứu của tác giả Aline G. Islabão [15] trên 1519 bệnh nhi SLE theo dõi trong 5 năm thì tỷ lệ huyết khối ở bệnh nhi có aPL (+) dai dẳng là 27%. Sự khác biệt này có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian

theo dõi ngắn, chỉ trong 3,2 năm và tỷ lệ cao các bệnh nhi có biểu hiện thận nặng nề với kết quả sinh thiết thận là viêm cầu thận tăng sinh nhóm III hoặc IV chiếm 67% nên được điều trị các thuốc ức chế miễn dịch mạnh và dự phòng huyết khối tích cực. Trong khi đó tỷ lệ biến cố này ở người lớn chiếm đến 50% [16]. Sự khác biệt này đã được giải thích bởi tác giả Wulffraat NM [17], ông cho rằng huyết khối là một biến cố đa yếu tố như trong giả thuyết “second hit” và có sự khác biệt về tỷ lệ tiếp xúc yếu tố nguy cơ tiền huyết khối giữa dân số người lớn và trẻ em: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, béo phì, xơ vữa động mạch, hút thuốc lá và sử dụng thuốc ngừa thai. Các yếu tố này hiếm khi được quan sát thấy ở trẻ em, điều này có thể giải thích tại sao các biến cố huyết khối hiếm khi xảy ra ở trẻ em có tự kháng thể aPL.

Cho đến hiện tại, trên thế giới vẫn chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán nào được phê duyệt và chấp thuận cho APS trẻ em mà thường áp dụng tiêu chuẩn phân loại của APS người lớn. Tiêu chuẩn Sapporo 2006 được đề xuất cho APS trẻ em, bao gồm một trong hai tiêu chí lâm sàng kết hợp với tiêu chí cận lâm sàng. Tiêu chí lâm sàng: 1) Biến cố huyết khối, tuy nhiên điều này ít xảy ra ở trẻ em hơn so với người lớn do thiếu các yếu tố nguy cơ của “second-hit” hoặc 2) Tai biến sản khoa mà ở trẻ em thì hiếm xảy ra nên không áp dụng được [18]. Tiêu chí cận lâm sàng: các ngưỡng cut-off chỉ được đánh giá qua các nghiên cứu ở người lớn, ngày càng có nhiều bằng chứng về ngưỡng cut-off khác nhau giữa trẻ em và người lớn để phát hiện aPL [4]. Tiêu chuẩn này không bao gồm các biểu hiện không huyết khối như các biểu hiện thần kinh (múa giật, viêm tủy và đau nửa đầu), các biểu hiện huyết học (giảm tiểu cầu và thiếu máu tán huyết), biểu hiện da, bệnh thận và bệnh van tim mà các biểu hiện thường đã được báo cáo là phổ biến và thường xuất hiện trước biến cố huyết khối [1]. Điều này cho thấy phổ lâm sàng của các biểu hiện liên quan đến aPL mở rộng hơn so với các tiêu chí trong tiêu chuẩn phân loại Sapporo dùng để chẩn đoán APS. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng hơn 40% trẻ em hiện diện aPL có biểu hiện lâm sàng đơn thuần không huyết

khối [1]. Vì vậy việc áp dụng tiêu chuẩn Sapporo 2006 cho APS trẻ em có thể dẫn đến chẩn đoán sót hoặc chậm trễ. Trên cơ sở đó, SHARE 2017 [4] đã đưa ra khuyến cáo về chẩn đoán APS ở trẻ em: tiêu chuẩn APS người lớn thì đặc hiệu nhưng lại không đủ nhạy để chẩn đoán APS ở trẻ em và việc có một tiêu chuẩn phân loại mới dành cho APS trẻ em là cần thiết, trong đó bổ sung thêm các biểu hiện không huyết khối liên quan đến aPL.

6. KẾT LUẬN

Kháng thể aPL dương tính ở các trẻ SLE là một tình trạng không thường gặp (16%) nhưng cần được lưu ý trong thực hành lâm sàng. Khi tiến hành tầm soát kháng thể aPL trên các bệnh nhi SLE nên thực hiện cả 3 loại xét nghiệm gồm LA, aCL, aβ2GPI và các xét nghiệm này phải được thực hiện 2 lần cách cách nhau ít nhất 12 tuần. Tổn thương cơ quan thường gặp nhất của trẻ SLE có kháng thể aPL là da và huyết học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Avcin, T. and K.M. O’Neil, Antiphospholipid Syndrome, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, R.E. Petty, et al., Editors. 2021, Elsevier: Philadelphia. p. 330-345.
2. Madison, J.A., Y. Zuo, and J.S. Knight, Pediatric antiphospholipid syndrome. *European Journal of Rheumatology*, 2020. 7(Suppl 1): p. S3.
3. Soybilgic, A. and T. Avcin, Pediatric APS: state of the art. *Current Rheumatology Reports*, 2020. 22(3): p. 1-16.
4. Groot, N., et al., European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017. 76(10): p. 1637-1641.
5. Klein-Gitelman, M.S. and M.W. Beresford, Systemic Lupus Erythematosus, Mixed Connective Tissue Disease, and Undifferentiated Connective Tissue Disease, in *Textbook of Pediatric Rheumatology*, R.E. Petty, et al., Editors. 2021, Elsevier: Philadelphia. p. 295-329.

6. Hahn, B.H., et al., American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*, 2012. 64(6): p. 797-808.
7. Avcin, T., et al., A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 2008. 59(2): p. 206-213.
8. Ruiz-Irastorza, G., et al., Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2011. 20(2): p. 206-218.
9. Descloux, E., et al., Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies. *Rheumatology*, 2008. 47(2): p. 183-187.
10. Ahluwalia, J., et al., Antiphospholipid antibodies in children with systemic lupus erythematosus: a long-term clinical and laboratory follow-up status study from northwest India. *Rheumatology international*, 2014. 34(5): p. 669 - 673.
11. Seaman, D.E., et al., Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 1995. 96(6): p. 1040-1045.
12. Avcin, T., et al., Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*, 2008. 122(5): p. e1100-e1107.
13. Campos, L.M., et al., Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003. 12(11): p. 820-826.
14. Garabet, L., et al., Antiphospholipid antibodies are associated with low levels of complement C3 and C4 in patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of immunology*, 2016. 84(2): p. 95-99.
15. Islabao, A.G., et al., Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: A multicenter study with 1519 patients. *Autoimmunity Reviews*, 2020. 19(12): p. 102693.
16. Tarr, T., et al., Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2007. 32(2): p. 131-137.
17. Chock, Y.P., et al., Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 2019. 18(11): p. 102395.
18. Islabao, A.G., et al., Managing Antiphospholipid Syndrome in Children and Adolescents: Current and Future Prospects. *Pediatric Drugs*, 2022. 24(1): p. 13-27.